

**Die Beeinflussung der Magensekretion,
die mit Pentagastrin stimuliert wurde,
durch eine anticholinergische Substanz**

von

Elisabeth Nitzsche, geb. Schwandner

aus

Uffenheim

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Die Beeinflussung der Magensekretion, die mit Pentagastrin stimuliert wurde, durch eine anticholinergische Substanz

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Elisabeth Nitzsche, geb. Schwandner

aus

Uffenheim

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Februar 1975

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	5
I. Pentagastrin	5
II. Anticholinergikum	6
B. Methodik und Ergebnisse	8
I. Methodik	8
II. Ergebnisse	11
1. Die Wirkung von 0,5 mg SCH 1000 ...	11
a) Ergebnisse bei Placebo	11
b) Ergebnisse bei 0,5 mg SCH 1000 .	13
c) Vergleich	16
2. Die Wirkung von 1,0 mg SCH 1000 ...	18
a) Ergebnisse bei Placebo	19
b) Ergebnisse bei 1,0 mg SCH 1000 .	21
c) Vergleich	24
3. Vergleich von 0,5 mg SCH 1000 mit 1,0 mg SCH 1000	27
III. Diskussion	30
G. Zusammenfassung	34
D. Literaturverzeichnis	35

A. EINLEITUNG

I. PENTAGASTRIN:

1905 extrahierte Edkins (3) einen Faktor aus der Magenschleimhaut, der nach parenteraler Gabe die Salzsäuresekretion des Magens steigert. Diesen Faktor nannte er Gastrin. 1964 gelang die Reindarstellung, Strukturaufklärung (8) und Synthese (1) des Gastrins. Die biologische Wirkung von Gastrin ist an folgende carboxylterminale Aminosäuresequenz gebunden: Tryptophan, Methionin, Asparagin und Phenylalanin (32).

Pentagastrin ist ein synthetisches Pentapeptid. Es setzt sich aus der biologisch wirksamen Gruppe des Gastrins und einem t-butyl-oxy-carbonyl-amid (9) zusammen. Es stimuliert die Säuresekretion der Belegzellen in der Drüsenhalsregion der Fundusschleimhaut (22).

Viele Autoren sind der Ansicht, daß Gastrin nicht direkt, sondern über eine endogene Freisetzung von Histamin auf die Belegzelle wirkt (30,18). Bei Hunden und Katzen stimuliert Pentagastrin die Sekretion des Magens stärker als Histamin, wie vergleichende Untersuchungen ergaben (14,15). Ebenso konnten beim Menschen signifikante Unterschiede festgestellt werden (16).

Als intravenöse Infusion verabreicht erzeugt Pentagastrin innerhalb von 20 - 30 Minuten eine maximale Sekretionsleistung, die dann während der weiteren Infusion bestehen bleibt (13).

II. ANTICHOLINERGIKUM:

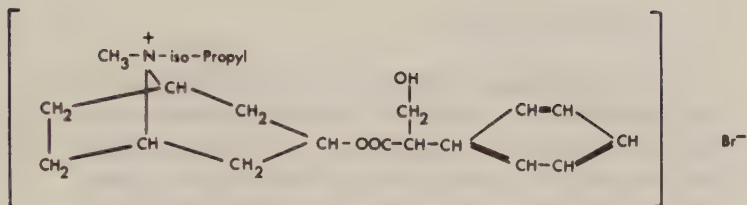
Die Magensekretion wird teilweise über die Nn. vagi reguliert, die zum intramural gelegenen Plexus myentericus Auerbachi und zum submukös gelegenen Plexus submucosus Meissneri ziehen. Von diesen Gangliengeflechten gehen postganglionäre Fasern aus, die zu den einzelnen Parietal- und Hauptzellen führen. Diese Nervengeflechte innervieren auch die gastrinproduzierenden Zellen im Antrumbereich (19).

Acetylcholin ist die Überträgersubstanz sowohl bei den präganglionären, wie bei den postganglionären Fasern (19). Daher läßt sich die Magensekretion durch ein Anticholinergikum, wie z.B. Atropin, hemmen. Da Atropin aber zu starke Nebenwirkungen, wie die Beeinflussung der Speichelproduktion, zeigt, versucht man Substanzen zu synthetisieren, die die Magensäuresekretion ebenso stark oder noch stärker als Atropin hemmen, ohne daß entsprechende Nebenwirkungen auftreten.

Die Forschungsgruppe Dr. Wick (33) testete ein synthetisches Anticholinergikum (SCH 1000) an Ratten und kam zu dem Ergebnis, daß SCH 1000 die Magensäuresekretion der Ratten stärker als Atropin hemmt, die Speichelsekretion aber weniger als Atropin beeinflusst. In einem Dosisbereich von 10 bis 30 $\mu\text{g/kg}$ unterbindet SCH 1000 praktisch die Sekretion von freier Salzsäure.

SCH 1000 ist N-Isopropyl-nortropin-tropasäureesterbrommethylat. Die Summenformel lautet $\text{C}_{20} \text{H}_{30} \text{NO}_3 \text{Br}$, das Mol.-Gew. beträgt 412,36.

Strukturformel:



Bekannte chemische Daten von SCH 1000:

P_H der 1%igen wäßrigen Lösung: 5,29;

P_K -Wert: 10,7;

Gefrierpunktserniedrigung einer 1%igen wäßrigen
Lösung: $0,08^\circ\text{C}$;

Löslichkeit in H_2O bei 20°C : 1:1.

In dieser Untersuchung soll gezeigt werden, wie
SCH 1000 die Magensekretion beim Menschen
beeinflusst.

B. METHODIK UND ERGEBNISSE

I. Methodik

Die hier beschriebenen Untersuchungen umfassen 24 unausgewählte Probanden. Jeder Proband unterzog sich 2 Magensekretionsanalysen. Im Doppelblindversuch wurde die Wirkung von 0,5 mg SCH 1000, bzw. 1,0 mg SCH 1000 auf die Magensekretion im Vergleich zu Placebo getestet, wobei mit Pentagastrin kontinuierlich stimuliert wurde.

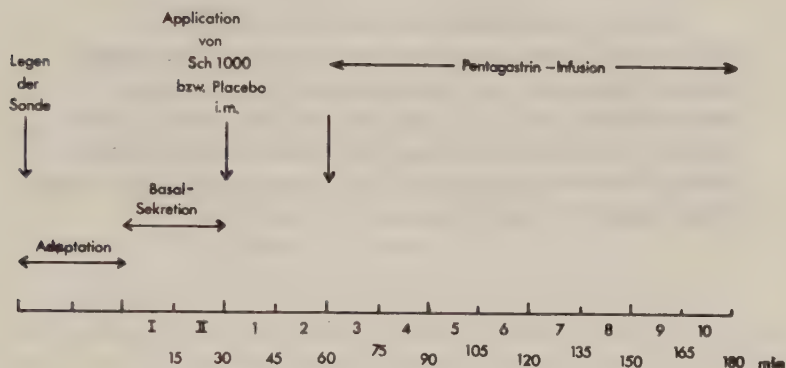
Es wurden quantitative Magensekretionsanalysen durchgeführt. Die Probanden waren nüchtern. Medikamente, die die Magensekretion beeinflussen, wurden während der letzten 24 Stunden vor Versuchsbeginn nicht verabreicht.

Zur Magensaftaspiration wurde eine Sonde von 6 mm Durchmesser verwendet, die an ihrer Spitze mehrere Perforationen aufwies. Diese Sonde wurde bis zu 50 - 60 cm aboral der oberen Zahnreihe eingeführt. Die Sondenspitze befand sich dann am unteren Magenpol.

Während der Versuche lagen die Probanden auf der linken Seite. Wenn sich Speichel ansammelte, wurde er in eine Nierenschale entleert.

Der Magensaft wurde unter kontinuierlichem maschinellen Sog abgesaugt. Diese Absaugung wurde periodisch unterbrochen, um durch Luftdurchblasen obstruierende Partikel von den Perforationen der Sondenspitze zu entfernen.

Die Magensaftaspiration erstreckte sich über einen Zeitraum von 180 Minuten nach folgendem Plan:



Der Nüchterninhalt wurde verworfen. Nach Aspiration der basalen Sekretion über 30 Minuten wurde SCH 1000, bzw. Placebo intramuskulär gespritzt und anschließend die Säuresekretion über 30 Minuten abgesaugt. Während der folgenden 120 Minuten wurde Pentagastrin (Gastrodiagnost^(R) Merck) in einer Dosis von 2 μ /kg Körpergewicht und Stunde infundiert. Zur gleichmäßigen, kontinuierlichen Infusion wurde eine elektrisch betriebene Perfusorpumpe verwendet.

Das aspirierte Sekret wurde in 15-Minuten-Portionen gesammelt. Das Volumen wurde mit einem Meßzylinder gemessen. Der pH-Wert wurde elektrometrisch mit einer Glaselektrode bestimmt, die mit Probelösungen von pH 1 und pH 7 geeicht wurde. Durch Titration mit 0,1 n NaOH

wurde die Gesamtsäurekonzentration des Magensaftes, die praktisch gleich der HCl-Konzentration ist (25), gemessen. Als Indikator diente Phenolrot, das seinen Umschlagpunkt bei pH 6,8 - 8,4 (6) hat.

Die bei den Parametern der Magensekretion bestehende Verteilungsunsicherheit der Daten wurde dadurch umgangen, daß zwischen der 30-minütigen Basalperiode und den folgenden 15-Minuten-Portionen jeweils die Paardifferenzen gebildet wurden. Diese Paardifferenzen wurden mit dem parameterfreien Zeichen-Rangsummentest nach Wilcoxon (5) geprüft.

II. E r g e b n i s s e

1. Die Wirkung von 0,5 mg SCH 1000

Beim intraindividuellen Vergleich der Wirkung von 0,5 mg SCH 1000 auf die Magensekretion, die mit Pentagastrin stimuliert wurde, gegenüber der stimulierenden Wirkung von Pentagastrin ohne Gabe von SCH 1000 ergaben sich folgende Ergebnisse:

a) Ergebnisse bei Gabe von Placebo

Während der ersten 60 Minuten der Pentagastrin-Infusion trat die erwartete Stimulation der Magensekretion ein. Volumen und H^+ -Sekretion stiegen gleichmäßig an, wobei vorwiegend schon in den ersten 15 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion eine signifikante Änderung eintrat. Nach Erreichen eines Steady-state blieben die Werte der Parameter der Magensekretion während der letzten 60 Minuten fast auf gleicher Höhe.

Die Ergebnisse im einzelnen:

1. Das Sekretvolumen stieg in den ersten 30 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion von $17,1 \pm 9,2$ ml auf $50,3 \pm 26,8$ ml signifikant an ($P < 0,01$) und nahm während der weiteren Pentagastrin-Infusion nur noch geringgradig zu.
2. Der pH-Wert fiel in den ersten 30 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion von $4,25 \pm 2,39$ auf $1,33 \pm 0,53$ signifikant ab ($P < 0,01$) und erreichte 90 Minuten nach Infusionsbeginn den niedrigsten Wert von $1,11 \pm 0,17$.

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vol	23,7	18,9	16,2 ^c	17,1	24,7	50,3 ^c	58,3 ^c	53,1 ^c	54,6 ^c	53,6 ^c	54,3 ^c	53,2 ^c
ml	±13,6	±11,3	±8,7	±9,2	±11,3	±26,8	±25,6	±25,1	±32,8	±26,3	±23,2	±24,2
pH	3,66	3,88	4,09	4,25	3,04 ^a	1,33 ^c	1,13 ^c	1,12 ^c	1,13 ^c	1,11 ^c	1,13 ^c	1,13 ^c
	±2,26	±2,37	±2,18	±2,39	±2,36	±0,53	±0,18	±0,18	±0,20	±0,17	±0,18	±0,17
H ⁺	18,8	18,5	16,0	15,4	28,3 ^c	72,5 ^c	85,6 ^c	86,5 ^c	86,7 ^c	88,0 ^c	86,1 ^c	86,7 ^c
mval/l	±15,5	±16,1	±15,4	±15,7	±18,7	±27,0	±26,3	±27,2	±28,6	±26,6	±27,6	±27,9
H ⁺	0,42	0,29	0,23	0,28 ^a	0,76 ^c	4,00 ^c	5,23 ^c	4,80 ^c	5,05 ^c	4,77 ^c	4,81 ^c	4,48 ^c
mval	±0,43	±0,31	±0,22	±0,28	±0,60	±2,83	±2,74	±2,59	±3,42	±2,58	±2,60	±2,23

Tab. 1: Volumen der Magensekretion, Konzentration und Menge der H⁺-Ionen in den aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Sekretportionen vor i.m. Gabe von Placebo (I und II), nach dessen Injektion und vor Pentagastrin-Infusion (1 und 2) und während der Infusion (3 - 10).

(Mittelwerte und Standardabweichung;

a = P < 0,05; b = P < 0,02; c = P < 0,01)

- Die H⁺-Konzentration nahm in 90 Minuten von 15,4 ± 15,7 mval/l auf 88,0 ± 26,6 mval/l zu. Schon während der ersten 15 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion trat eine signifikante Änderung ein (P < 0,01).
- Die H⁺-Menge stieg von 0,28 ± 0,28 mval auf 5,23 ± 2,74 mval an. Dieser Wert wurde nach 30 Minuten Pentagastrin-Infusion erreicht. Schon während der ersten 15 Minuten nahm die H⁺-Menge signifikant zu (P < 0,01).

Diese Ergebnisse waren zu erwarten und bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren (12,14,15,16).

b) Ergebnisse bei Gabe von 0,5 mg SCH 1000

Nach der Injektion von 0,5 mg SCH 1000 trat eine signifikante Hemmung der Magensekretion ein. Volumen und H^+ -Sekretion nahmen ab, während der pH-Wert anstieg. Erst in der zweiten 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion zeigte sich eine signifikante Stimulation der Magensekretion. Nach 60 Minuten Pentagastrin-Infusion blieben die Werte annähernd auf gleicher Höhe.

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vol ml	18,2 ±9,4	19,2 ±12,8	14,5 ^a ±7,4	7,9 ^c ±5,5	10,9 ^a ±10,1	18,9 ±12,9	26,5 ±21,5	26,5 ±17,0	30,8 ^a ±14,5	30,6 ±19,7	28,2 ±15,3	30,6 ±21,7
pH	3,14 ±2,20	3,61 ±2,37	3,67 ±2,46	3,92 ^b ±2,54	4,20 ±3,07	2,65 ±2,63	2,30 ^b ±2,62	1,75 ±2,24	1,96 ^b ±2,00	1,09 ^c ±0,16	1,39 ^c ±1,09	1,29 ^c ±0,68
H^+ mval/l	29,0 ±23,7	26,1 ±24,9	23,3 ±21,6	19,5 ^b ±18,9	23,8 ±23,5	59,4 ^c ±41,7	78,9 ^c ±47,2	95,8 ^c ±40,2	84,0 ^c ±43,6	99,7 ^c ±23,7	94,0 ^c ±33,1	91,7 ^c ±33,8
H^+ mval	0,80 ±0,81	0,51 ±0,52	0,33 ^c ±0,30	0,11 ^c ±0,09	0,33 ±0,41	1,51 ±1,44	2,62 ^b ±2,71	3,07 ^c ±2,12	3,04 ^c ±2,15	3,42 ^c ±1,97	2,98 ^c ±1,86	3,06 ^c ±2,19

Tab. 2: Volumen der Magensekretion, Konzentration und Menge der H^+ -Ionen in den aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Sekretportionen vor i.m. Gabe von 0,5 mg SCH 1000 (I und II), nach dessen Injektion und vor Pentagastrin-Infusion (1 und 2) und während der Infusion (3 - 10).

(Mittelwerte und Standardabweichung;

a = $P < 0,05$; b = $P < 0,02$; c = $P < 0,01$)

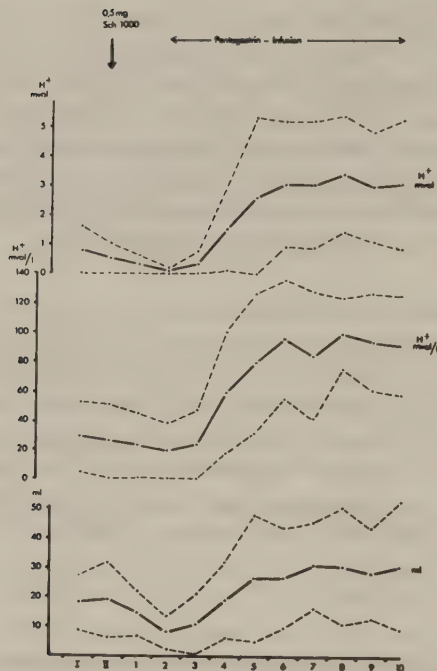


Abb. 1: Volumen der Magensekretion, Konzentration und Menge der H^+ -Ionen in den einzelnen 15-Minuten-Sekretportionen. (Mittelwerte und Standardabweichung; I - II: vor Injektion von SCH 1000, 1 - 2: nach dessen Injektion und vor Pentagastrin-Infusion, 3 - 10: während der Infusion)

Die Ergebnisse im einzelnen:

1. Das Sekretvolumen nahm in 30 Minuten nach Injektion von 0,5 mg SCH 1000 von $19,2 \pm 12,8$ ml auf $7,9 \pm 5,5$ ml signifikant ab ($P < 0,01$) und stieg während der Pentagastrin-Infusion auf $30,8 \pm 14,5$ ml signifikant an ($P < 0,05$). Dieser Wert wurde in der 5. 15-Minuten-Sekretportion nach Infusionsbeginn erreicht und änderte sich bis zum Ende der Pentagastrin-Infusion kaum.
2. Der pH-Wert stieg 30 Minuten nach Injektion von 0,5 mg SCH 1000 von $3,61 \pm 2,37$ auf $3,92 \pm 2,54$ signifikant an ($P < 0,02$). 15 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion wurde der höchste pH-Wert von $4,20 \pm 3,07$ erreicht. Während der Infusion fiel der pH-Wert kontinuierlich ab, bis er in der 6. 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Infusion den Wert von $1,09 \pm 0,16$ ($P < 0,01$) erreichte. Bis zum Ende des Infusionstestes stieg der pH-Wert wieder geringgradig an.
3. Die H^+ -Konzentration ging 30 Minuten nach Injektion von SCH 1000 von $26,1 \pm 24,9$ mval/l auf $19,5 \pm 18,9$ mval/l signifikant zurück ($P < 0,02$), stieg während der Pentagastrin-Infusion auf $99,7 \pm 23,7$ mval/l in der 6. 15-Minuten-Portion nach Infusionsbeginn signifikant an ($P < 0,01$) und nahm während der letzten 30 Minuten des Infusionstestes wieder geringfügig ab. Schon in der 2. 15-Minuten-Portion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion trat eine signifikante Zunahme der H^+ -Konzentration ein ($P < 0,01$).
4. Die H^+ -Menge fiel 30 Minuten nach Injektion von SCH 1000 von $0,51 \pm 0,52$ mval auf $0,11 \pm 0,09$ mval signifikant ab ($P < 0,01$) und stieg während der folgenden 60 Minuten der Pentagastrin-Infusion auf

$3,07 \pm 2,12$ mval signifikant an ($P < 0,01$). Dieser Wert blieb bis zum Ende des Infusionstestes erhalten. Die 1. signifikante Zunahme der H^+ -Sekretion zeigte sich in der 3. 15-Minuten-Portion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion ($P < 0,02$).

c) Vergleich der beiden Versuchsreihen

Die hemmende Wirkung von 0,5 mg SCH 1000 trat schon in den 1. 15 Minuten nach Injektion von SCH 1000 ein. Volumen, H^+ -Sekretion und H^+ -Konzentration nahmen ab und erreichten vor Beginn der Pentagastrin-Infusion ihre niedrigsten Werte. Der pH stieg noch 15 Minuten während der Infusion an. Die Stimulation der Magensekretion trat bei Gabe von SCH 1000 15 Minuten verzögert ein im Vergleich zum Pentagastrin-Infusionstest bei Gabe von Placebo. Die Werte der H^+ -Konzentration beider Teste lagen während der letzten 60 Minuten ungefähr auf gleicher Höhe. Die Werte des Volumens und der H^+ -Sekretion erreichten bei Gabe von SCH 1000 während der Pentagastrin-Infusion nicht die Vergleichswerte und lagen während der letzten 60 Minuten deutlich unter den Werten des Pentagastrin-Infusionstestes bei Gabe von Placebo.

Die Ergebnisse im einzelnen:

1. Das Sekretvolumen sank nach Gabe von 0,5 mg SCH 1000 30 Minuten lang signifikant ab ($P < 0,01$) und erreichte erst in der 2. 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion wieder den Wert der Basalsekretion. Bei Gabe von Placebo hielt sich das Sekretvolumen während der 2. 30 Minuten der Basalsekretion auf etwas niedrigerem Niveau im Vergleich zu den 1. 30 Minuten und stieg

sofort nach Beginn der Pentagastrin-Infusion kontinuierlich an. Ein Steady-state wurde etwa nach 60 Minuten erreicht und lag durchschnittlich 23,9 ml höher als bei Gabe von 0,5 mg SCH 1000.

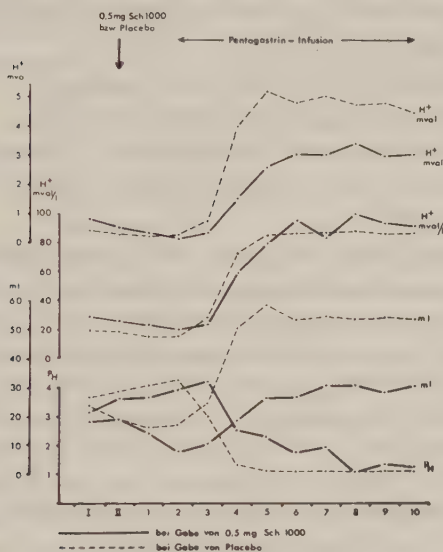


Abb. 2: Vergleich der Mittelwerte des Volumens, der H^+ -Sekretion und H^+ -Konzentration bei Gabe von 0,5 mg SCH 1000, bzw. bei Gabe von Placebo.

(I und II: Basalsekretion; 1 und 2: nach Gabe von 0,5 mg SCH 1000, bzw. Placebo; 3 - 10: während der Pentagastrin-Infusion)

2. Der pH-Wert sank nach Gabe von 0,5 mg SCH 1000 15 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion ab, während er bei der Vergleichsreihe sofort abfiel. Erst nach 90 Minuten wurde ein Steady-state erreicht, der etwa auf gleicher Höhe wie bei der Vergleichsreihe lag. Bei der Vergleichsreihe wurde schon nach 60 Minuten dieser Wert erreicht und bis zum Ende des Infusionstestes auf gleicher Höhe gehalten.
3. Die H^+ -Konzentration stieg nach Beginn der Pentagastrin-Infusion bei Gabe von 0,5 mg SCH 1000 im Vergleich zu Placebo um 15 Minuten verzögert an. Ein Steady-state wurde auch verzögert erreicht.
4. Die H^+ -Menge sank nach Gabe von 0,5 mg SCH 1000 kontinuierlich und überschritt erst in der 2. 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion den Ausgangswert vor Gabe von SCH 1000. Bei der Vergleichsreihe stieg die H^+ -Menge sofort nach Beginn der Infusion an, bis sich nach 60 Minuten ein Gleichgewicht einstellte. Während der letzten 60 Minuten lag die H^+ -Sekretion bei Gabe von SCH 1000 durchschnittlich um 1,65 mval unter den Vergleichswerten bei Gabe von Placebo.

2. Die Wirkung von 1,0 mg SCH 1000

Beim intraindividuellen Vergleich der Wirkung von 1,0 mg SCH 1000 auf die Magensekretion, die mit Pentagastrin stimuliert wurde, gegenüber der stimulierenden Wirkung von Pentagastrin bei Gabe von Placebo ergaben sich folgende Ergebnisse:

a) Ergebnisse bei Gabe von Placebo

Wie beim vorhergehenden Pentagastrin-Infusionstest trat sofort nach Beginn der Pentagastrin-Infusion die erwartete Stimulation der Magensekretion ein. Volumen und H^+ -Sekretion stiegen gleichmäßig an, wobei sich schon in den 1. 15 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion eine signifikante Änderung zeigte. Während der letzten 60 Minuten des Infusionstestes blieben die Werte der Parameter der Magensekretion fast gleich.

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vol	29,9	28,6	26,7	23,7	45,1 ^a	74,7 ^c	75,2 ^c	75,6 ^c	67,7 ^b	64,7 ^c	67,8 ^c	61,2 ^c
ml	±30,2	±27,7	±30,7	±20,5	±21,6	±23,3	±23,6	±27,1	±19,9	±20,2	±31,1	±24,3
pH	2,92	2,79	2,87	3,00	1,70 ^c	1,07 ^c	1,01 ^c	1,00 ^c	1,01 ^c	1,02 ^c	1,04 ^c	1,06 ^c
	±2,20	±2,12	±2,25	±2,24	±1,36	±0,14	±0,09	±0,09	±0,09	±0,09	±1,11	±0,13
H^+	32,4	32,7	34,7	35,9	57,3 ^c	97,8 ^c	105,9 ^c	106,9 ^c	103,6 ^c	103,3 ^c	100,6 ^c	98,4 ^c
mval/l	±23,4	±21,1	±24,3	±25,4	±20,6	±21,7	±19,0	±22,1	±24,0	±19,6	±24,5	±26,9
H^+	1,22	1,30	1,36	1,06	2,73 ^b	7,42 ^c	7,90 ^c	8,00 ^c	6,98 ^c	6,70 ^c	6,53 ^c	5,89 ^c
mval	±2,08	±2,12	±2,53	±1,44	±1,56	±2,86	±2,72	±3,10	±2,46	±2,21	±2,45	±2,26

Tab. 3: Volumen der Magensekretion, Konzentration und Menge der H^+ -Ionen in den aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Sekretportionen vor i.m. Gabe von Placebo (I und II), nach dessen Injektion und vor Pentagastrin-Infusion (1 und 2) und während der Infusion (3 - 10). (Mittelwerte und Standardabweichung;
a = $P < 0,05$; b = $P < 0,02$; c = $P < 0,01$)

Die Ergebnisse im einzelnen:

1. Das Sekretvolumen stieg sofort nach Beginn der Pentagastrin-Infusion von $23,7 \pm 20,5$ ml auf $45,1 \pm 21,6$ ml signifikant an ($P < 0,05$). Mit der 4. 15-Minuten-Sekretportion nach Infusionsbeginn erreichte das Sekretvolumen seinen Höchstwert von $75,6 \pm 27,1$ ml und sank während der nächsten 15 Minuten auf $67,7 \pm 19,9$ ml. Dieser Wert blieb bis zum Ende des Infusionstestes etwa auf gleicher Höhe.
2. Der pH-Wert fiel sofort nach Beginn der Pentagastrin-Infusion von $3,00 \pm 2,24$ auf $1,70 \pm 1,36$ signifikant ab ($P < 0,01$) und erreichte in der 4. 15-Minuten-Sekretportion nach Infusionsbeginn seinen niedrigsten Wert von $1,00 \pm 0,09$. Während der letzten 60 Minuten blieb der pH-Wert fast konstant.
3. Die H^+ -Konzentration nahm während der 1. 15 Minuten nach Infusionsbeginn von $35,9 \pm 25,4$ mval/l auf $57,3 \pm 20,6$ mval/l signifikant zu ($P < 0,01$) und erreichte in der 4. 15-Minuten-Sekretportion ihren höchsten Wert von $106,9 \pm 22,1$ mval/l. Während der folgenden 90 Minuten des Infusionstestes blieben die Werte der H^+ -Konzentration fast auf gleicher Höhe.
4. Die H^+ -Menge stieg sofort nach Beginn der Pentagastrin-Infusion von $1,06 \pm 1,44$ mval auf $2,73 \pm 1,56$ mval signifikant an ($P < 0,02$). Mit der 4. 15-Minuten-Sekretportion nach Infusionsbeginn war der höchste Wert von $8,00 \pm 3,10$ mval erreicht. Während der weiteren 60 Minuten nahm die H^+ -Menge wieder bis auf $5,89 \pm 2,26$ mval ab.

b) Ergebnisse bei Gabe von 1,0 mg SCH 1000

Nach der Injektion von 1,0 mg SCH 1000 zeigte sich, wie bei Gabe von 0,5 mg SCH 1000, eine signifikante Hemmung der Magensekretion. Sekretvolumen und H^+ -Sekretion sanken ab, während der pH-Wert anstieg. Erst in der 2. 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion trat eine signifikante Stimulation der Magensekretion ein. Nach 60 Minuten Pentagastrin-Infusion nahmen die Werte der H^+ -Konzentration und des Volumens geringgradig ab, und der pH-Wert stieg etwas an.

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vol ml	20,4 ±8,2	20,9 ±9,5	16,6 ^a ±6,0	10,6 ^c ±6,6	14,4 ±13,0	41,7 ^c ±25,8	56,0 ^c ±14,6	55,6 ^c ±17,3	55,3 ^c ±23,6	44,4 ^b ±20,5	44,7 ^b ±22,5	40,1 ^a ±19,0
pH	2,62 ±2,25	3,03 ±2,37	3,45 ^a ±2,40	3,64 ^c ±2,55	3,65 ^a ±2,28	1,08 ^c ±0,43	1,00 ^c ±0,09	0,99 ^c ±0,06	1,00 ^c ±0,11	1,01 ^c ±0,14	1,03 ^c ±0,17	1,07 ^c ±0,24
H^+ mval/l	37,6 ±26,3	34,3 ±27,2	29,2 ^b ±26,7	26,6 ^c ±25,5	27,8 ^c ±26,8	85,3 ^c ±23,1	112,3 ^c ±21,4	116,7 ^c ±21,9	114,7 ^c ±27,2	112,9 ^c ±31,1	110,6 ^c ±33,0	107,6 ^c ±36,9
H^+ mval	0,81 ±0,82	0,76 ±0,84	0,50 ^c ±0,55	0,30 ^c ±0,38	0,54 ^a ±0,78	3,81 ^c ±2,93	6,31 ^c ±1,99	6,47 ^c ±2,27	6,17 ^c ±2,79	4,85 ^c ±2,30	5,29 ^c ±2,29	4,59 ^c ±1,89

Tab. 4: Volumen der Magensekretion, Konzentration und Menge der H^+ -Ionen in den aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Sekretportionen vor i.m. Gabe von 1,0 mg SCH 1000 (I und II), nach dessen Injektion und vor Pentagastrin-Infusion (1 und 2) und während der Infusion (3 - 10).

(Mittelwerte und Standardabweichung;

a = $P < 0,05$; b = $P < 0,02$; c = $P < 0,01$)

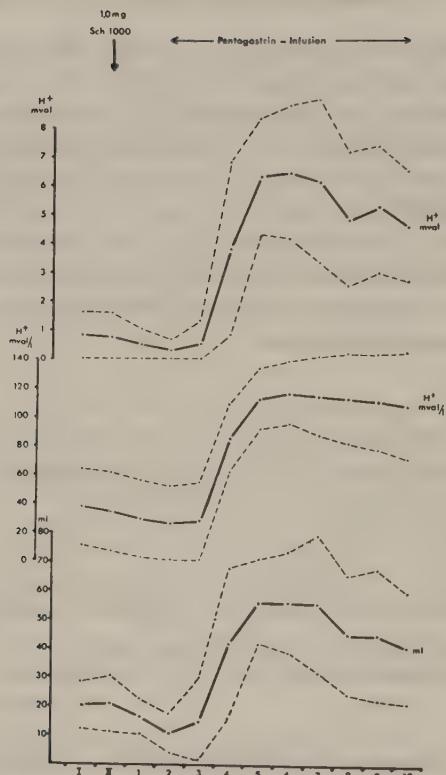


Abb. 3: Volumen der Magensekretion, Konzentration und Menge der H^+ -Ionen in den einzelnen 15-Minuten-Sekretportionen.
(Mittelwerte und Standardabweichung;
I und II: vor Injektion von SCH 1000,
1 und 2: nach dessen Injektion und vor
Pentagastrin-Infusion,
3 - 10: während der Infusion)

Die Ergebnisse im einzelnen:

1. Das Sekretvolumen nahm während 30 Minuten nach Injektion von 1,0 mg SCH 1000 von $20,9 \pm 9,5$ ml auf $10,6 \pm 6,6$ ml signifikant ab ($P < 0,01$) und stieg während der Pentagastrin-Infusion auf $56,0 \pm 14,6$ ml signifikant an ($P < 0,01$). Dieser Wert wurde mit der 3. 15-Minuten-Sekretportion während der Pentagastrin-Infusion erreicht. Das Sekretvolumen sank bis zum Ende des Infusionstestes kontinuierlich wieder auf $40,1 \pm 19,0$ ml ab.
2. Der pH-Wert stieg während 30 Minuten nach Injektion von 1,0 mg SCH 1000 von $3,03 \pm 2,37$ auf $3,64 \pm 2,55$ signifikant an ($P < 0,01$). Erst während der 2. 15 Minuten der Pentagastrin-Infusion sank der pH-Wert signifikant auf $1,08 \pm 0,43$ ($P < 0,01$). Den tiefsten Wert von $0,99 \pm 0,06$ erreichte der pH während der 4. 15 Minuten der Pentagastrin-Infusion. Dann stieg er wieder geringgradig auf einen Wert von $1,07 \pm 0,24$ an.
3. Die H^+ -Konzentration ging während 30 Minuten nach Injektion von SCH 1000 von $34,3 \pm 27,2$ mval/l auf $26,6 \pm 25,5$ mval/l signifikant zurück ($P < 0,01$) und stieg während der Pentagastrin-Infusion auf $116,7 \pm 21,9$ mval/l an. Dieser Wert wurde mit der 4. 15-Minuten-Sekretportion nach Infusionsbeginn erreicht. Bis zum Ende des Infusionstestes sank die H^+ -Konzentration wieder geringfügig auf $107,6 \pm 36,9$ mval/l ab.
4. Die H^+ -Menge fiel während 30 Minuten nach Injektion von SCH 1000 von $0,76 \pm 0,84$ mval auf $0,30 \pm 0,38$ mval signifikant ab ($P < 0,01$) und stieg während der 1. 60 Minuten der Pentagastrin-Infusion auf $6,47 \pm 2,27$ mval signifikant an ($P < 0,01$).

In den folgenden 60 Minuten des Infusionstestes sank die H^+ -Menge wieder auf $4,59 \pm 1,89$ mval ab.

c) Vergleich der beiden Versuchsreihen

Die hemmende Wirkung von SCH 1000 trat schon in den 1. 15 Minuten nach Injektion ein. Sie hielt während der Pentagastrin-Infusion an, so daß die Stimulation der Magensäuresekretion um 15 Minuten verzögert einsetzte. Ein Steady-state wurde auch verzögert erreicht und lag nach Injektion von SCH 1000 bei den Parametern Volumen und Säuremenge unter den Vergleichswerten, die bei Gabe von Placebo erreicht wurden. Die H^+ -Konzentration lag über den Vergleichswerten, während sich bei den pH-Werten keine Differenz ergab.

Die Ergebnisse im einzelnen:

1. Das Sekretvolumen sank in den 2. 15 Minuten nach Gabe von 1,0 mg SCH 1000 signifikant ab ($P < 0,01$) und überschritt erst mit der 2. 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion wieder den Wert der Basalsekretion. Bei Gabe von Placebo änderte sich während der 2. 30 Minuten der Basalsekretion das Sekretvolumen nicht signifikant und stieg sofort nach Beginn der Pentagastrin-Infusion kontinuierlich an. Ein Steady-state wurde nach 60 Minuten erreicht und lag während der folgenden 60 Minuten bei Gabe von Placebo durchschnittlich 19,2 ml höher als bei Gabe von 1,0 mg SCH 1000.
2. Der pH-Wert stieg nach Gabe von 1,0 mg SCH 1000 signifikant an ($P < 0,01$) und sank erst 15 Minuten

nach Beginn der Pentagastrin-Infusion wieder ab. Bei der Vergleichsreihe zeigte sich während der 2. 30 Minuten der Basalsekretion keine signifikante Änderung. Nach Beginn der Pentagastrin-Infusion fiel der pH-Wert sofort signifikant ab ($P < 0,01$) und erreichte nach 45 Minuten einen Steady-state mit einem pH-Wert von 1,0. Dieser Wert wurde auch bei Gabe von 1,0 mg SCH 1000 erreicht und bis zum Ende des Infusionstestes auf dieser Höhe gehalten.

3. Die H^+ -Konzentration nahm sofort nach Gabe von 1,0 mg SCH 1000 signifikant ab ($P < 0,02$) und überschritt erst in der 2. 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Pentagastrin-Infusion wieder den Wert der Basalsekretion. Bei Gabe von Placebo stieg die H^+ -Konzentration sofort nach Beginn der Infusion signifikant an ($P < 0,01$) und sank während der letzten 60 Minuten des Infusionstestes wieder geringgradig ab. Die Werte lagen dabei durchschnittlich um 10,0 mval/l niedriger als bei Gabe von 1,0 mg SCH 1000.
4. Die H^+ -Menge nahm nach Gabe von 1,0 mg SCH 1000 noch 15 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Infusion signifikant ab ($P < 0,05$), während sie bei Gabe von Placebo sofort nach Infusionsbeginn signifikant anstieg ($P < 0,02$). Mit der 4. 15-Minuten-Sekretportion wurde bei beiden Versuchsreihen ein Höchstwert erreicht. Während der letzten 60 Minuten des Infusionstestes sanken in beiden Versuchsreihen die Werte der H^+ -Menge kontinuierlich, wobei die Werte nach Gabe von 1,0 mg SCH 1000 durchschnittlich 1,3 mval unter den Vergleichswerten lagen.

3. Vergleich von 0,5 mg SCH 1000 mit
1,0 mg SCH 1000

Bei einem Vergleich der Wirkung von 1,0 mg SCH 1000 mit der Wirkung von 0,5 mg SCH 1000 ergibt sich:

1. Die hemmende Wirkung von 0,5 mg SCH 1000 ist wesentlich unsicherer als die hemmende Wirkung von 1,0 mg SCH 1000. Das ergibt sich einmal aus der relativ größeren Streubreite der Werte (vgl. Abb. 1 und 3). Außerdem treten signifikante Änderungen unregelmäßiger und teilweise mit geringerer Signifikanz auf (vgl. Tab. 2 und 4).
Die Versuchsreihe mit 1,0 mg SCH 1000 gibt folglich besser über die Wirkung von SCH 1000 Aufschluß als die Versuchsreihe mit 0,5 mg SCH 1000.
2. Die hemmende Wirkung von 1,0 mg SCH 1000 tritt schon während der 1. 15 Minuten nach Injektion ein. Wie aus Tab. 4 hervorgeht, sinken die Werte des Sekretvolumens, der H^+ -Konzentration und H^+ -Menge signifikant und steigt der pH-Wert signifikant an. In der 2. 15-Minuten-Sekretportion nach Injektion von SCH 1000 treten jeweils dreifach signifikante Änderungen ein.
Auch nach Injektion von 0,5 mg SCH 1000 zeigt sich eine Hemmung der Magensekretion, die aber nicht so ausgeprägt ist wie bei 1,0 mg SCH 1000 (vgl. Tab. 2).
3. Bei beiden Dosierungen tritt die Stimulation der Magensäuresekretion durch Pentagastrin um 15 Minuten verzögert ein.

Betrachtet man die Injektion eines Anticholinergikums als medikamentöse Vagotomie, so kann man Vergleiche zu Versuchsergebnissen nach Vagotomie ziehen. Bei Hunden konnte nachgewiesen werden (31), daß nach Dehnungsreiz die Stimulation der Magensekretion signifikant verzögert eintritt, wenn die Hunde vagotomiert sind. Mit diesem Versuchsergebnis stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit überein.

4. Volumen und H^+ -Sekretion werden durch SCH 1000 gleich stark gehemmt, so daß sich der pH-Wert von den Werten der Vergleichsreihen bei Gabe von Placebo kaum unterscheidet (vgl. Abb. 2 und 4). Dazu im Gegensatz stehen die Versuchsergebnisse der Forschungsgruppe H. Wick, die bei Ratten eine stärkere Hemmung der Magensäuresekretion als des Magensaftvolumens feststellten (33).
5. Nach 60 Minuten Pentagastrin-Infusion wird bei Injektion von SCH 1000 ein Steady-state erreicht, der für die Parameter Sekretvolumen und H^+ -Menge deutlich unter den Vergleichswerten bei Gabe von Placebo liegt. Bei der Dosierung von 0,5 mg SCH 1000 bleiben die Werte während der letzten 60 Minuten etwa auf gleicher Höhe, während sie bei Injektion von 1,0 mg SCH 1000 leicht absinken. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen F. Halter et al. (10). Sie erreichten nach Gabe von Propanthelene, einem Anticholinergikum, und anschließender Stimulation mit Pentagastrin während der 2. 60 Minuten der Pentagastrin-Infusion einen Steady-state, der deutlich niedriger als bei Vergleichsuntersuchungen ohne Injektion von Propanthelene lag.

Auch nach Vagotomie konnten R. A. Payne et al. (26) einen geringeren Stimulationseffekt von Pentagastrin nachweisen.

III. Diskussion

Die physiologische Stimulation der Magensäuresekretion erfolgt durch zwei verschiedene Mechanismen: einmal über den Vagus, zum anderen durch das antrale Hormon Gastrin (24).

Überträgerstoff des Vagus ist Acetylcholin, das bei Erregung aus einer Vorstufe freigesetzt wird. Acetylcholin löst am Erfolgsorgan eine Erregung aus und wird rasch durch eine Cholinesterase abgebaut (27). Die Wirkung des Vagus auf die Parietalzellen kann durch exogen zugeführtes Acetylcholin und ähnlich Substanzen gesteigert werden (7). Gehemmt werden kann die Vaguswirkung durch Atropin, das mit Acetylcholin am Rezeptor der Zellmembran konkurriert (17). Durch ein Anticholinergikum kann so der cholinerge Stimulationsmechanismus unterdrückt werden.

Ebenso wie das antrale Hormon Gastrin stimuliert das synthetische Pentapeptid Pentagastrin die Magensäuresekretion. Pentagastrin führt wahrscheinlich über eine Freisetzung von Histamin (23) zu einer Stimulation der Belegzelle und damit zu einer vermehrten Säureproduktion.

Beide Substanzen, Acetylcholin und Gastrin, bzw. Pentagastrin, zeigen nach Seelig (29) eine formale Übereinstimmung in ihrer Molekülstruktur: die für die Wirkung dieser Substanzen notwendigen N- und CO-Gruppen liegen im gleichen Atomabstand. Daher werden die Rezeptoren an der Zellmembran für Gastrin und Acetylcholin ähnlich sein; ein gemeinsamer Rezeptor ist aber nicht anzunehmen (29).

Pentagastrin und Acetylcholin wirken beide an der Zellmembran der Belegzelle des Magens, zeigen aber zwei verschiedene Wirkungsmechanismen:

Pentagastrin aktiviert in der Zellmembran die Adenylcyclase (11,28), die ATP durch Abspaltung von Pyrophosphat in cyclisches AMP umwandelt. Eine Anreicherung dieses cyclischen AMP in der Belegzelle führt zur Stimulation der Säuresekretion des Magens, da die Säurebildung des Magens wahrscheinlich durch die Gewebeskonzentration von cyclischem AMP vermittelt wird (20). An der Magenschleimhaut von Fröschen konnten Harris und Mitarb. (11) nachweisen, daß exogenes cyclisches AMP zu einem deutlichen Säuresekretionsanstieg führt.

Acetylcholin erhöht die Permeabilität der Zellmembran der Belegzelle für Ca^{++} (4). Dadurch steigt der intrazelluläre Ca^{++} -Spiegel an. Die Ca^{++} -Ionen greifen an verschiedenen Stellen in den Zellstoffwechsel ein:

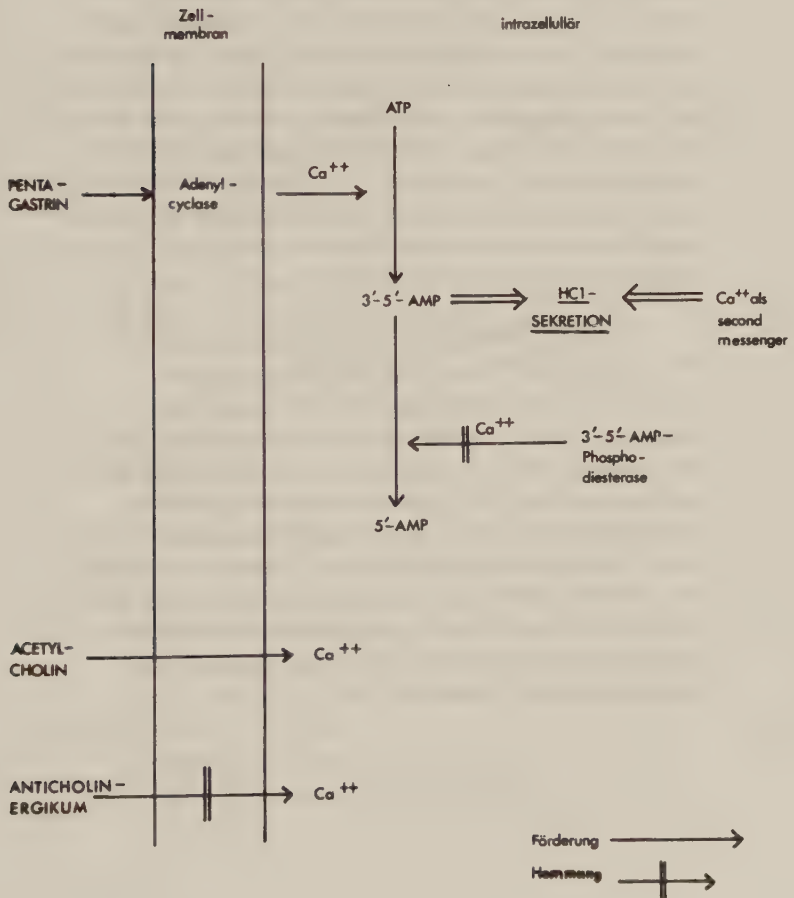
1. Die Ca^{++} -Ionen führen möglicherweise direkt als second messenger unabhängig von cyclischem AMP (21) zu einer Sekretionssteigerung.
2. Wahrscheinlich beeinflussen die Ca^{++} -Ionen auch über das cyclische AMP die Sekretionsleistung des Magens. Cheung (2) konnte nachweisen, daß Ca^{++} die Aktivität der 3'-5'-AMP - Phosphodiesterase, die den Abbau von cyclischem AMP katalysiert, im Rattenhirn beträchtlich hemmt. Auf diese Weise wird der Abbau von cyclischem AMP gehemmt. Es reichert sich in der Zelle an und führt so zu einer Steigerung der Säuresekretion.

SCH 1000 dürfte als Anticholinergikum direkt an der Zellmembran wirken und mit Acetylcholin am Rezeptor konkurrieren. Dieser Mechanismus der Säuresekretionshemmung ist aus folgendem Grund anzunehmen: SCH 1000 ist strukturverwandt mit Atropin und hat ähnliche sekretionshemmende Eigenschaften. Da für Atropin eine kompetitive Hemmwirkung erwiesen ist (17), ist für SCH 1000 ein ähnlicher Wirkungsmechanismus zu postulieren. Die Acetylcholinfreisetzung durch den Vagus dürfte durch SCH 1000 ebenso wie durch Atropin (17) nicht beeinträchtigt werden.

Injiziert man nun SCH 1000, so wird dieses Anticholinergikum wahrscheinlich mit Acetylcholin am Rezeptor der Zellmembran konkurrieren. Dadurch wird die Permeabilität der Zellmembran für Ca^{++} herabgesetzt. Das führt zu einer Verminderung des intrazellulären Ca^{++} -Spiegels und damit zu einer verminderten Sekretionsleistung; denn Ca^{++} stimuliert die Säuresekretion wahrscheinlich als second messenger und durch Hemmung der Phosphodiesterase.

Infundiert man zusätzlich Pentagastrin, so müßte Pentagastrin seine stimulierende Wirkung über die Aktivierung der Adenylcyclase ungehemmt ausüben können. Die Parameter Sekretvolumen und Säuresekretion erreichen aber in dieser Untersuchung nach Injektion von SCH 1000 und anschließender Stimulation durch Pentagastrin nicht die Höhe der Vergleichswerte, die ohne SCH 1000 - Injektion erreicht werden. Das läßt vermuten, daß Ca^{++} zusätzlich am Adenylcyclase-System angreift. Es könnte als Katalysator die Enzymwirkung der

Adenylcyclase verstärken. Eine stark verminderte intrazelluläre Ca^{++} -Konzentration müßte sich dann als Minderung des Stimulationseffektes von Penta-gastrin auswirken.



C. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 24 Probanden wurde im intraindividuellen Vergleich die Wirkung von 0,5 mg SCH 1000, bzw. 1,0 mg SCH 1000 gegenüber Placebo untersucht. Jeweils 30 Minuten nach i.m. Injektion von SCH 1000, bzw. Placebo wurde 120 Minuten lang kontinuierlich mit Pentagastrin stimuliert. Es konnte gezeigt werden, daß SCH 1000 in beiden Dosierungen die Magensekretion signifikant hemmt. Volumen und H^+ -Sekretion nahmen nach Injektion von SCH 1000 signifikant ab. Nach der Stimulation mit Pentagastrin lagen die Werte von Volumen und H^+ -Sekretion deutlich unter den Vergleichswerten, die bei Gabe von Placebo erreicht wurden.

SCH 1000 hemmt die Magensekretion wahrscheinlich nach folgendem Mechanismus:

SCH 1000 konkurriert als Anticholinergikum mit Acetylcholin am Rezeptor der Zellmembran. Die daraus folgende geringere Permeabilität der Zellmembran für Ca^{++} führt zu einem verminderten intrazellulären Ca^{++} -Spiegel. Dadurch kommt es zu einer Sekretionshemmung, da Ca^{++} wahrscheinlich als second messenger und durch Hemmung der Phosphodiesterase eine Sekretionssteigerung verursacht und möglicherweise als Katalysator am Adenylcyclase-System angreift.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1. A n d e r s o n, J.C., M.A. Barton, R.A. Gregory,
P.M. Hardy, G.W. Kenner, J.K. Macleod,
J. Preston, R.C. Sheppard, J.S. Morley:
Synthesis of gastrin.
Nature (Lond.) 204 (1964), 933.
2. C h e u n g, W.Y.:
Properties of cyclic 3'- 5'-nucleotide
phosphodiesterase from rat brain.
Biochemistry 6 (1967), 1079.
3. E d k i n s, J.S.:
On the chemical mechanism of gastric
secretion.
Proc. Roy. Soc. (Lond.) 76 (1905), 376.
4. F l e c k e n s t e i n, A.:
Physiologie und Pharmakologie der
transmembranären Natrium -, Kalium -
und Calcium - Bewegungen.
Arzneimittel-Forschung 22 (1972), 2019.
5. G e i g y, J.R.:
Der Wilcoxon-Test für 2 Stichproben.
Documenta Geigy, Wissensch. Tabellen,
(7. Auflage) 193 (1968).
6. G e i g y, J.R.:
Farbstoffindikatoren.
Documenta Geigy, Wissensch. Tabellen,
(7. Auflage) 277 (1968).
7. G r a y, J.S., A.C. Ivy:
Effects of Mecholyl on Gastric Secretion.
Amer. J. Physiol. 120 (1937), 705.

8. G r e g o r y, R.A., H.J. Tracy:
The constitution and properties of two
gastrins extracted from hog antral mucosa.
Gut 5 (1964), 103.
9. H a l t e r, F., U. Bürki, R. Richterich:
Histamin - und Pentagastrininfusionstest.
Schweiz. Med. Wschr. 98, 8 (1968), 305.
10. H a l t e r, F., H.U. Funk, R. Richterich:
Effect of Propanthelene on Histamine and
Pentagastrin Stimulated Gastric Acid
Secretion in Man. In: Modern Gastro-
enterology (hrsg. von O. Gregor und
O. Riedl).
Stuttgart - New York (1969), 186.
11. H a r r i s, J.B., K. Nigon, D. Alonso:
Adenosine-3',5'-Monophosphate: Intra-
cellular mediator for methyl xanthine
stimulation of gastric secretion.
Gastroenterology 57 (1969), 377.
12. J o h n s t o n, D., K. Jepson:
Use of Pentagastrin in a test of
gastric acid secretion.
Lancet II (1967), 585.
13. K a e s s, H., R. Gugler, M. Eichelbaum:
Untersuchungen über die Magensaft-
sekretion nach Stimulation mit Penta-
gastrin (ICI 50 123).
Klin. Wschr. 46 (1968), 93.
14. K o n t u r e k, S.J., M.J. Grossman:
Acid response to gastrin and related
peptides.
Gastroenterology 50 (1966), 650.

15. K o n t u r e k, S.J., W. Król:
The influence of gastrin-related
peptides on HCl secretion in man and in
cats with gastric fistulas and Heidenhain
pouches.
Gastroenterologia 106 (1966), 281.
16. K o n t u r e k, S.J., J. Lankosz:
Pentapeptide infusion test.
Scand. J. Gastroent. 2 (1967), 112.
17. K u s c h i n s k y, G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme, Stuttgart 1967.
18. L o r e n z, W., K. Pflieger:
Stoffwechsel und physiologische Funktion
von Histamin im Magen.
Klin. Wsch. 46 (1968), 57.
19. M a r t i n i, G.A., H.A. Schmidt:
Regulation der Magensekretion. In:
Klinische Pathophysiologie (hrsg. von
Siegenthaler).
Thieme, Stuttgart 1970.
20. M e r t z, D.P.:
Nucleotidstoffwechsel und Magen-
säuresekretion.
Klin. Wschr. 48 (1970), 831.
21. N i t z s c h e, R.:
Die Beeinflussung der mit Pentagastrin,
Histamin und Calcium stimulierten
Magensekretion durch Glukagon.
Diss. Erlangen-Nürnberg 1973.
22. O t t e n j a n n, R.:
Die Wirkung der verschiedenen Sekretions-
stimulantien in ihrer Bedeutung für die
Magenfunktionsdiagnostik.
Ärztl. Lab. 13 (1967), 94.

23. O t t e n j a n n, R.:
Die Physiologie der Magensekretion und
ihre klinische Bedeutung.
MMW 40 (1967), 2063.
24. O t t e n j a n n, R.:
Moderne Sekretionsanalysen des Magens.
Fortschr. d. Medizin 86, 24 (1968), 1087.
25. O t t e n j a n n, R.:
Spezielle Untersuchungsmethoden. In: Der
kranke Magen (hrsg. von L. Demling).
München-Berlin-Wien 1970.
26. P a y n e, R.A., A.G. Cox, J. Spencer, F.C.Y. Cheng:
Effect of Vagotomy on Gastric Acid Secreti-
on Stimulated by Pentagastrin and Histamine.
Brit. med. J. 4 (1967), 456.
27. S c h n e i d e r, M.:
Einführung in die Physiologie des Menschen.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964.
28. S c r a t c h e r d, T., R.M. Case:
The role of cyclic adenosine-3',5'-mono-
phosphate (AMP) in gastrointestinal
secretion.
Gut 10 (1969), 957.
29. S e e l i g, H.-P.:
Gastrin und die Theorie seiner Wirkungen.
Med. Welt 39 (1967), 2275.
30. S e w i n g, K.F.:
Die Bedeutung von Gastrin in der
Magensekretion.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1967), 94.
31. S u g a w a r a, K., R.C. Chawla, J. Isaza et al.:
The effect of vagotomie on gastric release
after antral distention.
Arch. Surg. 100 (1970), 702.

32. T r a c y, H.J., R.A. Gregory:
Physiological properties of a series
of synthetic peptides structurally
related to gastrin I.
Nature (Lond.) 204 (1964), 935.
33. W i c k, H. u. Mitarb.:
Exposé über SCH 1000;
Biologische Forschung - Pharmakologie,
Boehringer/Ingelheim.
Unveröffentlicht 1968.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof.
Dr. L. Demling für die Übernahme des
Referates und Herrn Prof. Dr. R. Ottenjann
für die Überlassung des Themas und für
seine freundliche Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 12. Januar 1948 wurde ich, Elisabeth Nitzsche, geb. Schwandner, als viertes Kind des Pfarrers Hermann Schwandner und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Böhrer, in Uffenheim geboren.

Nach dem vierjährigen Besuch der Volksschule zu Wolkersdorf wechselte ich im Herbst 1958 an das Adam-Kraft-Gymnasium zu Schwabach über, wo ich im Juni 1967 das Abitur ablegte. Im Herbst desselben Jahres begann ich das Studium der Klassischen Philologie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, das ich im Frühjahr 1973 mit der Wissenschaftlichen Prüfung für das Lehramt an den Gymnasien abschloß.

Im Mai 1969 begann ich mit dem Studium der Medizin. Im Frühjahr 1970 bestand ich das Vorphysikum und im Sommer 1971 das Physikum. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 4. Februar 1975.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990